

Année 1925

N^o

THÈSE

299

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Patrick BRENNAN

Né le 21 Janvier 1892 à Paris

Traitement de l'Hémophilie
par les Injections Intra-Veineuses
de Chlorure de Calcium

Président de thèse : M. le Professeur CARNOT

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1925

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Patrick BRENNAN



Né le 21 Janvier 1892 à Paris

Traitement de l'Hémophilie par les Injections Intra-Veineuses de Chlorure de Calcium

Président de thèse : M. le Professeur CARNOT

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1925

1. -- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	N...
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel L'ABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LERI.....	Clinique médicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	LÉPER.....	Clinique médicale.
IGNIL LAVASTINE..	Clinique médicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale in fantile.	RATHERY.....	Clinique médicale.
		SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.

CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.	
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	JOYEUX.....	Parasitologie
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgic ^{le} .	LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ^{le} .
BASSET.....	Pathologie chirurgic ^{le} .	LE LORIER.....	Obstétrique.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngolog ^{ie} .
BINET.....	Physiologie.	LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
BRANCA.....	Histologie.	LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	LIAN.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.	MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ^{le} .
GADENAT.....	Pathologie chirurgic ^{le} .	METZGER.....	Obstétrique.
CHAMPY.....	Histologie.	MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ^{le} .
CHIRAY.....	Pathologie médicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgic ^{le} .
CLERC.....	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgic ^{le} .
DEBRÉ.....	Hygiène.	MULON.....	Histologie.
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.	PHILIBERT.....	Bactériologie.
DUVOIR.....	Médecine légale.	RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.	RICHET Fils.....	Physiologie.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale	N.....	Physique médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.	TANON.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VERNE.....	Histologie.
HEITZ-BOYER...	Urologie.	VILLARET.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE....	Anatomie	WELTER.....	Ophtalmoilogie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.	TIFFENEAU.....	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.	ZIMMERN... ..	Physique
RETTERER.....	Histologie.		

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

A MES MAITRES :

Monsieur le Professeur WIDAL ;
Monsieur le Professeur Agrégé LEQUEUX ;
Monsieur le Docteur H. BARBIER ;
Monsieur le Docteur MICHON ;
Monsieur le Docteur SOULIGOUX ;
Monsieur le Docteur RIVET ;
Monsieur le Docteur LOUSTE ;
Monsieur le Docteur DÉTRÉ.

INTRODUCTION

Nombreux sont les traitements préconisés et successivement essayés dans l'hémophilie, tous avec des fortunes diverses ; leur valeur semble indiquée par leur multiplicité même. Pourtant, il y en a un, le premier sans doute que tous les nouveaux venus ne doivent pas faire oublier, c'est le chlorure de calcium.

Sur les conseils de notre Maître M. le Professeur Carnot, nous nous proposons de reprendre dans cette thèse, et sur les bases nouvelles qu'il lui a donné, le traitement de l'hémophilie par ce médicament, et montrer sa valeur administrée par la voie endo-veineuse.

Nous mettons à contribution les trois cas d'hémophilie traités par M. le Professeur Carnot et par M. Blamoutier, notre interne, alors que nous étions dans le service.

Il nous paraît d'autant plus intéressant de rapporter leurs observations que des examens de sang, répétés ont permis de suivre pendant un long laps de temps, les variations de leur temps de coagulation sanguine, avant, pendant et après chaque série d'injections intraveineuses de chlorure de calcium.

Hémophilie.

Caractères hématologiques

L'hémophilie (dyscrasie sanguine) et son traitement ont été depuis longtemps l'objet de nombreux travaux; la forme familiale et héréditaire a été isolée au cours du *xviii^e siècle*.

Cette affection paraît plus répandue chez les Anglo-Saxons.

Wickam, en 1872, en a fait une étude approfondie, puis Legg publie un Traité de l'Hémophilie.

Libert, le premier en France, donna une description complète des symptômes et du traitement.

Carrière et Labbé en ont fait des communications au Congrès de Médecine de 1907.

L'hémophilie se déclare dans deux ordres de circonstances, tantôt familial et héréditaire, tantôt non héréditaire et sporadique : pouvant apparaître dès la naissance, ou rester insidieuse, n'apparaissant qu'à l'occasion d'une intervention le plus souvent banale, avulsion dentaire, amygdalectomie.

Maladie grave, puisque 90 % des individus n'atteignent par leurs vingt ans, et qu'ils voient leur existence dramatisée par l'apparition d'accidents

divers. Il importe de les bien connaître, car ils caractérisent bien l'état de gravité clinique de ces malades, et *décideront, contrôlés par l'étude hémato-cytologique* de l'application et du *caractère d'urgence* du traitement.

On verra, dans la forme légère, le malade présenté à l'occasion d'un léger choc ou spontanément, quelques ecchymoses s'étalant en nappe, des pétéchies, éruptions purpuriques.

A un stade plus avancé, on note de véritables hémorragies sous-cutanées et sous-muqueuses, saignement muqueux; ces malades pouvant guérir à la puberté.

Dans la forme la plus grave, le malade est un véritable infirme, inapte au travail, sa vie est dramatisée par la succession d'accidents hémorragiques, souvent mortels; hémorragies graves à la suite d'intervention légère, hématomes volumineux, et les arthropathies bien étudiées par Mégret (*Thèse de Lyon* 1896), il distingue : l'hémarthrose simple, début brutal avec douleur, immobilisation, tension fluctuante des culs-de-sacs, crépitation, la régression débute au bout de 48 heures;

L'arthrite subaiguë simulant l'arthrite fongueuse;

L'arthrite chronique avec ankylose et atrophie musculaire.

En général accidents graves, surtout par leur répétition et qu'il importe de traiter dès l'apparition des premiers symptômes.

Caractères cliniques et hématologiques. et méthodes employées dans l'étude des troubles de la coagulation.

L'hémophilie a fait l'objet de nombreuses théories; à l'heure actuelle seule subsiste la théorie par troubles de la coagulation.

Ces troubles de la coagulation ont bien été étudiés par Lossen, Grandidier, Hayem, Wright, Sahli, P.-E. Weill.

Dans l'hémophilie on trouve une coagulation très lente, variant de 15 minutes à plusieurs heures au lieu de 8 minutes dans la normale.

La coagulation débute par le plasma qui se trouble et se gélifie peu à peu, puis se termine brusquement en s'étendant au cruor. Ces phénomènes sont appelés *coagulation plasmatique*.

Le caillot est rétractile, un peu inférieur à la normale dans l'hémophilie familiale.

Le temps de saignement n'est pas augmenté.

En dehors de ces caractères, rien de particulier,

les *hématies* sont en rapport avec l'état d'anémie ; on trouve une *leucocytose avec mononucléose* ; les *plaquettes*, qui sont les agents de la rétractibilité, sont en nombre sensiblement normal.

Sahli et Nolf ont mis en évidence que le sang qui coagule lentement dans la période de calme, peut, au cours de l'hémorragie, ou quand elle vient d'avoir lieu, retrouver une coagulabilité voisine de la normale.

Tels sont les troubles que l'on doit connaître et rechercher dans l'hémophilie, car leur apparition ou leur persistance indique l'urgence du traitement.

Examen de la coagulation du sang. — Le sang sera pris avec une grosse aiguille dans une veine du pli du coude et recueilli en des tubes de calibre uniforme, tube à hémolyse, stérile, nettoyé par flambage et maintenu à une température constante de 38° par bain-marie.

Normalement le sang s'y coagule entre 5 et 10 minutes, sans sédimenter ; au bout de quelques heures le caillot se rétracte.

Cette méthode permet d'observer la coagulation plasmatique, la rétractibilité, tous phénomènes qui constituent les anomalies du sang, et qui doivent être connus au cours de l'hémophilie.

On pourra employer la technique de Milian, coagulation sur lames ou la coagulation en pipettes, suivant le procédé de Wright. Mais ces méthodes ne donnent pas de résultats plus précis que la première.

La mesure de la coagulabilité du sang se fera par la méthode de Bloch.

Temps de saignement : surtout intéressant à étudier dans l'hémogénèse, dont son augmentation constitue le principal symptôme et un des caractères distinctifs avec l'hémophilie où le temps de saignement n'est pas allongé, se recherche par la méthode de « Duké », qui consiste à faire une légère incision de 2 millimètres au lobe de l'oreille, recueillir les gouttes qui s'écouleront sur un buvard (les gouttes auront environ un centimètre) et cela de demi-minute en demi-minute. Normalement l'écoulement s'arrête au bout de deux minutes et demi à trois minutes.

Des différents traitements

Quelque soit la théorie un fait unique subsiste : l'hémostase. Nous exposerons ici les principaux moyens préconisés pour l'atteindre.

Lorsque la plaie sera accessible : téguments, cavités nasales, etc..., ont été conseillés : la gélatine, la gélouse, le chlorure de calcium (Carnot, P. M. 1897 et Médication hémostatique 1903), l'ergotine, le perchlorure de fer, l'eau oxygénée, l'antipyrine en poudre ou solution, solution d'adrénaline, les sérums, « les produits organiques qui ont une action coagulante immédiate » (Pagniez et Sergent, tome X).

Comme hémostatique générale l'opothérapie hépatique a été recommandée par Gilbert et Carnot (Société Biologie mai 1897).

Combemale et Gautier, de Lille (Gm. 1898), citent un cas d'hémophilie amélioré par l'extrait de corps thyroïde.

Plus récemment, Weill et Soyer ont fait des recherches sur les extraits organiques, notamment l'extrait de rate, « exerce une action coagulante par-

ticulièrement énergique » (Pagniez et Sergent, t. X).

La radiothérapie splénique tentée par Stephan (Medizinische Klinick, n° 13, 1920). D'après lui, l'irradiation de la rate déterminerait d'une façon constante l'arrêt des hémorragies en augmentant le ferment coagulant du sang.

Neuffler l'expérimente de son côté (Munschener Medizinische Wochenschrift, ILXVIII, n° 12, 14 janvier 1921, et P. M., 30 avril); six hémophiles traités par l'irradiation de la rate ont présenté une accélération immédiate de la coagulation.

Pagniez, Ravina, Solomon (C. R. Société Biologique 1922) montrent : A) *qu'une irradiation de la rate augmente immédiatement la vitesse de coagulation*; B) *une deuxième application reste inactive*; C) *l'irradiation in vitro est sans effet*.

« Les irradiations au niveau d'autres régions que la région splénique ont des résultats identiques (Lévy et Dorn, Stralathérapie 1922, XIV-3).

Weill et Nolf auraient obtenu des succès.

Signalons l'extrait de plaquette sanguine; les injections de sérum animal préconisées par Frye, surtout par P. Weill; le sérum antitoxique remplacé actuellement par le sérum de cheval. Dufour et Le Hallo emploient le sérum sérique; l'action serait plus marquée.

Nolf utilise la *peptone*, se basant sur ce principe, que l'action coagulante ne dépend pas du sérum lui-même, les grandes quantités rendant le

sang incoagulable, l'effet serait dû à une réaction de défense; Nolfi aurait eu des succès sans phénomènes d'anaphylaxie; mais quelquefois les réactions locales sont si vives, que la continuation du traitement devient impossible (Lereboullet et Vaucher). Les injections de sérum humain (l'isohémothérapie), (l'auto-sérothérapie), l'injection de sérum humain d'un des parents (Chalier). Nombreuses sont les thérapeutiques qui comptent des succès, notamment les méthodes nouvelles; ces cas ne doivent pas faire oublier les résultats obtenus par le chlorure de calcium.

Le chlorure de calcium.

Rôle du calcium dans la coagulation.

A l'heure actuelle encore toutes les théories reconnaissent l'importance du chlorure de calcium dans le mécanisme de la coagulation, acte chimique pour les uns (Pagès, Arthus, Morawitz), acte physique pour les autres (Nolf).

a) Pour les premiers le fibrinogène, matière albuminoïde du sang, se transforme en fibrine concrète sous l'influence du fibrin-ferment : celui-ci résulte de la transformation du profibrin-ferment inactif en ferment actif sous l'influence *des ions libres de calcium*.

Pour Morawitz deux ferments sont nécessaires pour obtenir la thrombine : la thrombokinasé d'origine cellulaire activant le trombogène en *présence des sels de chaux*.

Freund, Lilienfeld (1892), Péterharing (1892) admettent l'importance du rôle joué par le Ca Cl^2 dans la coagulation.

Sabattini écrit : « Si le sang, dès sa sortie des vaisseaux, est additionné d'une quantité d'oxalate de soude, le sang va être incoagulable si l'on ajoute

alors du chlorure de calcium soluble; la coagulation se fera normalement, mais *il est nécessaire qu'il soit à l'état libre.* »

Pour Bordet et Nolf, les ions calciques paraissent indispensables, mais ont une action surtout catalytique, donc agissent à dose infime.

Tous les travaux mettent bien en valeur le rôle du calcium dans la coagulation sanguine et l'unanimité des auteurs en admet l'importance.

Cependant quelques-uns, se basant sur ce fait démontré en premier par Wright « que le calcium à dose élevée rend le sang incoagulable » jettèrent le discrédit sur la médication calcique.

Nous dirons de suite que Carnot et Blamoutier n'ont pas observé ce phénomène.

Fleig et Lefébure, en 1902, concluent « qu'à partir
« d'une certaine concentration en sel de calcium le
« sang se coagule d'autant plus lentement que cette
« concentration augmente et devient définitivement
« incoagulable lorsqu'elle atteint une certaine valeur.

« Le retard de la coagulation n'est pas le fait
« d'une action de destruction, soit de fibrinogène,
« soit du proferment, ou du ferment, mais d'une
« action d'influence due non à la *quantité de ce sel*,
« mais à sa concentration.

Pour Blum et Pollet « deux éléments sont à considérer : la nature de l'hémorragie en cause qui peut
« tenir à autre chose qu'à un déficit en calcium sans
« guin et la quantité optima de la Cl^2 à administrer ».

A) Les différentes tentatives de traitement par le chlorure de calcium B) et leurs modes d'applications.

A) C'est à la suite des travaux de Pagès que Wright, puis Carnot, en 1897, étudièrent l'action du chlorure de calcium dans les hémorragies.

Wright, parmi de nombreux cas, rapporte les deux suivants : « M..., enfant de 4 ans, hémophile, présentant une hémorragie du frein de la lèvre supérieure; traité sans résultats par les hémostatiques locaux, Wright obtient un résultat en trois heures par ingestion de la Cl^2 . »

« A..., enfant de 11 ans : blessure de la région sus-orbitaire à la suite de chute; voit son hémorragie, rebelle aux autres traitements, arrêtés par le chlorure de calcium. »

Carnot, en 1897, étudie l'action du chlorure de calcium (*Presse Médicale* 1897) comme agent local et général.

Queyrat, en 1896, sur la demande de Carnot, avait déjà essayé avec succès le Ca Cl^2 dans l'ulcus (*Société Biologie* 1896).

Clifford Perry (*Journal American ass.*, mars 1897) rapporte le cas personnel suivant : « Y..., malade de 20 ans, vu par lui-même pour abcès alvéolaire d'origine dent cariée, présente, après l'ouverture, une hémorragie consécutive. Le malade entre dans son service pour observation et là présente des signes d'hémophilie et rapidement un accident grave.. Seul le chlorure de calcium arrête l'hémorragie.. »

« L'effet de ce sel dans ce cas fut certainement prompt et efficace et fut le seul agent dont l'emploi fut suivi de résultat, et il ressort que ce sel peut rendre des services dans des cas désespérés. »

Manuel Simpson (*Lancet* 1899) cite un hémophile de deux ans qui, traité par le chlorure de calcium, fut six ans sans présenter d'accident. Puis, à la suite d'une morsure de la langue, présenta une hémorragie.

« Seul le chlorure de calcium arrêta définitivement cette hémorragie. » (Simpson).

Simpson, après Wright, préconisa l'emploi du chlorure de calcium comme préventifs chez les hémophiles, avant les opérations : en les soumettant au traitement quelques jours avant et après l'intervention, et il n'aurait jamais observé d'hémorragie grave.

C'est Silvestri, semble-t-il, qui, pour la première fois, en 1902, utilise le chlorure de calcium en injection intra-veineuse dans le traitement de l'hémophilie et des hémorragies.

Il utilisait les solutions à un pour cent et injectait

de 100 à 150 centimètres cubes de la solution : Silvestri considérait cette méthode comme *efficace* et absolument *inoffensive*; il rapporte des cas d'hémorragies intestinale, nasale arrêtés en moins d'une heure; en particulier, il publie dans la *Gazetta degli ospedali*, 1902, l'observation suivante d'un cas d'hémophilie.

« F.-G..., hémophile, âgé de 35 ans, ayant de fréquents épitaxis, d'une durée de 24 à 48 heures, rebelles à toute thérapeutique, présentait, la première fois qu'il le vit dans son service, une rhinorrhagie abondante datant de 12 heures. Il lui fit une injection de 100 centimètres cubes de la solution à un pour cent et un tamponnement qui n'arrêta pas l'hémorrhagie. Silvestri fait une nouvelle injection de 150 à un pour cent et, au bout de 40 minutes, on constate l'arrêt de la rhinorrhagie.

« *Lorsqu'il y a des cas qui nécessitent, soit par les conditions du sujet, soit par la gravité de l'hémorrhagie, d'obtenir un effet dans le minimum de temps possible, j'ai essayé l'injection endoveineuse et les résultats ont été supérieurs à mon attente.* » (Silvestri 1902).

Coe, en 1906, expérimente à son tour les sels de calcium et leur mode d'action; il conclut « que les observations montrent l'action rapide du chlorure de calcium, agissant dans la première heure après son administration ». Il cite certain cas où le

Ca Cl² par la bouche n'ayant pas agi, il obtint un résultat en injection sous-cutanée.

L'essai de Silvestri ne fut pas suivi, non pas que le Cl² tomba en désuétude, mais parce qu'à cette époque (1902) les piqûres intraveineuses étaient une méthode d'exception, leur pratique considérée comme délicate, et l'on craignit de provoquer des coagulations intravasculaires.

Pendant la guerre divers auteurs américains, dont Beasley (d'Indianapolis), le premier, en 1915, reprirent l'étude des injections intraveineuses de chlorure de calcium.

Plus récemment, en France, Rist, Ameuille et Ravina les essayèrent avec un réel succès contre les vomissements et la diarrhée des tuberculeux (Compte rendu Société Biologie 1921), ainsi que Merklen, Dubois-Roquebert et Turpin (C. R. Hôpitaux 1922).

Pellé, de Rennes, traite les sueurs des phtisiques.

Neumann, Maude, Saxtoph et Pellé essaient avec succès le traitement sur les hémoptysies.

B) *Des modes de traitement employés.* — Malgré le nombre de ceux qui ont préconisé le chlorure de calcium, la calcithérapie fut pendant cette longue période, et jusqu'à nos jours, presque exclusivement employée par la voie buccale et rectale ; les doses administrées variant de 2 à 6 grammes par jour en solution.

Seules deux tentatives sont à signaler : celle de *Silvestri* par injection intra-veineuse, qui ne fut pas

suivie pour des causes que nous avons exposées ailleurs.

Celle de Coc, abandonnée dès les premiers essais, par suite des graves accidents locaux.

Du choix de l'injection intra-veineuse.

L'ensemble des observations rapportées nous montre que si le chlorure de calcium, par voie buccale ou rectale, empêche ou arrête dans certains cas des hémorragies, chez les hémophiles ces résultats sont très inconstants.

Coë, en 1906, a montré notamment chez une hémophile, que le chlorure de calcium, inactif par la voie buccale ou rectale, devient efficace par voie sous-cutanée.

Devant ces arguments et les résultats déjà obtenus par Silvestri, notre Maître Carnot et Blamoutiers se sont proposés de résoudre la question suivante :

« La voie veineuse permet-elle d'obtenir des résultats plus constants ? »

En 1921, Blamoutiers avait traité par la calcithérapie intra-veineuse trois enfants suivis dans le service de M. Lesné, à l'Hôpital Trousseau; deux d'entre eux étaient de grands hémophiles, avec un retard considérable de la coagulation (3 h. 05 et 1 h. 32); il nota que sous l'influence des injections intra-veineuses de la Cl^2 à 50 % la coagulation se faisait plus

rapidement, en même temps qu'il se produisait un arrêt des diverses hémorragies, habituellement présentées par les hémophiles.

En 1922, Carnot applique le traitement à 14 cas d'hémorragies, dont un hémophile ; ils emploient la solution à 50 %, puis diminuent successivement le titrage à 25 % et à 5 %, mais en maintenant la même quantité de chlorure de calcium injecté.

En résumé, quelque soit le taux de la solution employée, ils ont obtenu des résultats satisfaisants. Dès cette époque ils concluent « que l'injection
« intra-veineuse d'une solution de chlorure de cal-
« cium, même diluée, provoque une hémostase
« remarquable, nettement supérieure dans ses résul-
« tats à celle de l'administration digestive ». C'est en s'appuyant sur ces résultats que le traitement fut appliqué à l'hémophilie.

Technique. — Incidents

A. — Comme toujours la question de technique joue dans la pratique des injections de chlorure de calcium intra-veineux un rôle essentiel.

L'injection de chlorure de calcium, même à haute dose, ne provoque aucun espèce de trouble chez l'homme lorsqu'elle est faite par voie intra-veineuse (Rist et Ameuille, Compte rendu Société Biologie 21).

Une injection bien faite répond au critérium suivant :

a) Absence complète de douleur ;

b) Légère réaction,

qui se traduit par une sensation de chaleur sur tout le corps, la face, nuque, lombe..., goût de fumée ou métallique dans la bouche, impression de ruissellement d'eau chaude sur le trajet de la veine, du coude à l'épaule, et se généralisant au corps. La réaction est quelquefois accompagnée de pâleur de la face, bouffées de chaleur et rougeur le plus souvent; leur durée ne dépasse pas 30 secondes.

Cette inocuité absolue est d'autant plus remarquable, qu'expérimentalement, il suffit parfois d'introduire 50 centigrammes de ce même sel dans le

courant sanguin d'un chien de forte taille pour le tuer en quelques secondes; alors *que bien des sujets ayant perdu beaucoup de sang*, choqués, hypotendus, supportent bien ces injections.

L'injection bien faite, totalement indolore, devient extrêmement douloureuse dès qu'une petite quantité est injectée dans l'épaisseur de la paroi veineuse ou des téguments : on voit apparaître rapidement de l'œdème de la région, il se produit une escarre importante suivi d'une ulcération de très longue durée; on a signalé des indurations de segment veineux et des thrombo-phlébite.

B. — *Précautions à prendre lors de l'injection.* — Il sera utile, avant d'enfoncer l'aiguille, de s'assurer, par aspiration, que celle-ci ne contient aucune trace de liquide; l'injection terminée, il sera bon, à plusieurs reprises, d'aspirer dans la seringue, puis de refouler dans la veine un peu de sang pour laver en quelque sorte les parois de l'aiguille et empêcher que le mouvement de retrait n'ensemence le trajet de liquide caustique.

Du choix de la solution

A. — Dans leurs premiers essais, Carnot et Blamoutier employèrent d'abord une solution hypertonique à 50 %, semblable à celle utilisée par Rist, Ameuille dans le traitement des diarrhées et vomissements; mais devant l'importance des incidents possibles ils essayent d'abord la solution à 25 %, injectant 4 centimètres cubes de cette solution, afin d'introduire la même quantité de chlorure de calcium dans le sang puis, devant les résultats encourageants obtenus, ils décident d'employer la concentration à 5 % afin d'éviter les incidents locaux.

Ils n'eurent ni l'occasion, ni le besoin de descendre à une concentration aussi basse que celle de Silvestri ayant obtenu avec la solution à 5 %, des résultats aussi rapides et aussi constants qu'avec les solutions hypertoniques de 50 et 25 %, et cela avec des risques pratiquement nuls et qui, en tout cas, ne sont pas supérieurs à ceux courus avec les solutions de Silvestri à 1 %.

En effet, localement, en cas d'injection faite dans de mauvaises conditions, on constate tout au plus

une légère zone érythémateuse cédant rapidement à l'application de pansement humide.

Les phénomènes subjectifs se résument en une sensation de légère chaleur à la tête, se généralisant rarement, d'une saveur métallique dans la bouche, le tout d'une durée de quelques secondes.

De plus, les solutions à 1 % nécessitent, pour atteindre les effets thérapeutiques, l'injection de grosses quantités de liquide, et ceci n'est pas indifférent à l'organisme, surtout chez les enfants.

A la suite de ces différents essais Carnot et Blamoutiers, interprétant les résultats obtenus, concluent « que dans le traitement des hémorragies, le taux de
« la solution ne paraît pas avoir la même impor-
« tance que dans les cas de diarrhée ou de vomis-
« sements tuberculeux...; que les résultats qu'ils ont
« enregistrés ont été également satisfaisants, quelle
« que soit la concentration employée...; et qu'il
« importe non pas de mettre de grosses doses, mais
« de maintenir dans le sang un état de concentra-
« tion. »

B. — *Précautions à prendre lors de la préparation de la solution.* Merklen, dans le compte rendu Société Médicale des Hôpitaux (1922) signale le cas d'un malade qui présenta une phlébite à la suite d'injection à 100 %.

Il signale le cas de trois malades qui furent pris « de sensation de chaleur brutale très pénible, fuite
« subite du sujet qui semblait mû par un ressort;

« impression de strangulation avec sputation » ; il résulta des recherches que « *le verre avait dû céder au Ca Cl^2* une certaine quantité de soude qui a « déplacé la chaux, et que cette chaux libre pouvait « être pour quelque chose dans les accidents constatés ». *La durée des ampoules favorise* la réaction ; une température de stérilisation élevée aide aussi un déplacement de la soude.

Donc 1° *Il ne faudra employer* de solution antérieure à une certaine date ;

2° *Se servir d'ampoules* en verre neutre du type Serax ;

3° *Employer la filtration* sur bougie, ou tyndalisation à 60°.

Du nombre d'injections

Quoique l'on ne puisse établir de règle fixant d'une manière absolue le traitement, celui-ci variant avec l'importance de l'hémorragie, et aussi avec l'état du sujet et le caractère d'urgence de l'intervention. Il semble ressortir, néanmoins, des essais ci-après exposés, qu'un certain nombre d'injections est nécessaire et suffisant pour empêcher ou arrêter les hémorragies des hémophiles.

A l'exception de la première série d'injections, Carnot et Blamoutiers ont toujours employé la solution à 5 %.

Dans l'observation I le nombre a été de 10 à 12 par série.

Le malade de l'observation II a reçu jusqu'à 20 injections consécutives.

Dans l'observation III les séries ont été de 10 à 12.

Dans l'ensemble on constate 1° *qu'à la fin de chaque série* le temps de coagulation est toujours voisin de la normale;

2° *Que malgré* la répétition des injections et la dose atteinte, jamais nous n'avons observé la diminution de la coagulation.

On paraît donc en droit de conclure avec Carnot et Blamoutiers, que l'on peut s'arrêter à ce nombre, sous réserve de suivre le malade et de mesurer de temps à autre son temps de coagulation.

De la méthode à suivre dans l'appréciation des résultats.

L'observation des résultats, et par suite l'indication du traitement qui en est fonction, dépendent, d'une façon absolue, de l'étude du temps de coagulation; il sera donc nécessaire, au cours du traitement et après, de faire de nombreux examens de sang suivant une méthode d'une technique rigoureuse et toujours la même.

On a constaté que le temps de coagulation varie légèrement suivant que l'on prend le sang à la pulpe du doigt (c'est-à-dire sang capillaire) ou au pli du coude (sang veineux); le sang capillaire serait plus coagulable. Nous prendrons donc, ainsi qu'il est d'usage, le sang veineux.

La prise de sang se fera par ponction d'une veine au pli du coude, avec une seringue stérile et surtout bien sèche, puis transvasement dans un tube à hémolyse, nettoyé préalablement par flambage et maintenu pendant tout le temps de l'examen à une température constante, dans un bain-marie à 38°.

Dans chaque cas on peut ainsi apprécier le début de la coagulation; moment où le caillot commence à se former et l'instant où celle-ci est complète; alors la solidité du caillot permet de retourner le tube.

OBSERVATION I

H. N..., 48 ans. Hémophile sporadique.

Dès son plus jeune âge, à l'occasion de traumatismes légers, ce malade présenta des ecchymoses étendues. A 8 ans, il eut des épistaxis rebelles. A 14 ans, aussitôt après une chute, son genou droit augmenta considérablement de volume; l'hémarthrose ainsi formée fut traitée par des sangsues dont la morsure provoqua d'abondantes hémorragies. A 16 ans, à la suite d'une avulsion dentaire, il présenta une hémorragie très abondante et grave puisqu'elle nécessita un séjour de trois mois au lit, tant étaient grandes la faiblesse et l'anémie du malade. A 26 ans, hématomèse spontanée, brusquement sans passé gastrique. A 35 ans, hématurie très rebelle. A 41 ans, hémorragie urétrale (qui dura près de quinze jours) apparue au cours d'un traitement local pour rétrécissement d'origine gonococcique; sa faiblesse était telle à ce moment que des injections répétées de sérum physiologique furent pratiquées. Un abcès de la cuisse se collecta au point où l'une de ces injections avait été faite; on l'incisa; des hémorragies profuses, récidivant pendant deux mois, se produisirent. Depuis plusieurs années, il présenta des gingivorragies presque quotidienne, si abondantes même que depuis quatre ans il ne pouvait plus se brosser les dents. En avril 1922, il présenta un abcès dentaire qui se compliqua d'un véri-

table phlegmon maxillaire, source d'hémorragies nouvelles.

Nous le voyons, pour la première fois, le 6 octobre 1922 : c'est un homme anémique, fatigué, hors d'état de travailler, ne sachant plus quel traitement suivre pour lutter contre ces hémorragies qui se renouvellent constamment. Il a, en effet, essayé de toutes les thérapeutiques conseillées en pareille circonstance : chlorure de calcium per os, injection sous-cutanée de peptone, auto-hémothérapie notamment.

La coagulation de son sang débute à la 39^e minute, elle n'est complète qu'en 44 minutes 30 secondes. Le caillot est nettement plasmatique et rétractile. Temps de saignement : 3 minutes 45 secondes. 2.400.000 hématis, leucopénie manifeste (1.200 leucocytes) : formule blanche normale : quelques hématies nucléées, hémoglobine 60 %.

Le traitement est commencé le 6 octobre; la première série d'*injections intraveineuses de chlorure de calcium* est faite avec une solution concentrée à 50 % (2 cc., soit 1 gramme de sel), deux fois par semaine.

Du 6 au 30 octobre, il reçoit huit injections; le 31 octobre, le temps de coagulation est tombé à 21 min. 30 secondes.

Du 2 novembre au 2 décembre, on lui fait dix injections avec la solution à 5 % (20 cc. = 1 gr. de chlorure de calcium).

Le 3 décembre 1922, coagulation débutant en 7 minutes 20 secondes, complète en 10 minutes.

Le 15 janvier 1923, coagulation débutant en 9 minutes, totale en 12 minutes 30 secondes.

Le 14 mars, coagulation débutant en 10 minutes 20 secondes, complète en 11 minutes 45 secondes. Pendant toute cette période, le temps de coagulation n'est donc pas revenu à la normale, puisqu'il n'a jamais été inférieur à 10 minutes; mais il se maintient entre 10 et

12 minutes 30 secondes, alors qu'avant le traitement il était de 44 minutes 30. L'état général s'améliore nettement. Depuis le 6 octobre il n'a plus eu une seule hémorragie; les gingivorragies ont complètement disparu.

Le malade vient nous revoir le 3 juin 1913 parce que, l'avant-veille, spontanément, il a eu une épistaxis (il ne présente aucun signe de cirrhose, ni de néphrite; sa tension artérielle est de 16-8 à l'oscillomètre de Pachon). Ce jour, coagulation débutant en 23 minutes, complète en 28 minutes. Nous reprenons les injections calciques.

Du 3 juin au 27 juin, il reçoit 12 injections de 20 cc. (solution à 5 %). Le temps de coagulation est pris successivement.

Le 5 juin, elle débute en 17 minutes; elle est complète en 21 minutes 30 secondes.

Le 14 juin, elle débute en 9 minutes 45 secondes; elle est complète en 13 minutes.

Le 28 juin, elle débute en 6 minutes 15 secondes; elle est complète en 8 minutes.

Pendant toute cette période, pas d'hémorragies.

Le 10 mars 1924, coagulation débutant en 15 minutes, totale en 17 minutes 30 secondes.

Devant ce nouveau retard de coagulation, nous lui conseillons une troisième série d'injections calciques qu'il refuse, car il ne saigne pas et se sent bien portant, quoique toujours assez faible et anémié (4.200.000 hématies).

Il vient nous retrouver le 7 mai 1924 parce que, depuis 10 jours, il présente, de nouveau, des gingivorragies et que, la veille, à la suite d'un léger traumatisme reçu au cours de son travail, une ecchymose assez vaste est apparue sur la cuisse. La coagulation du sang débute en 17 minutes; elle est complète en 21 minutes. Nous

pratiquons alors dix nouvelles injections chloro-calciques (solution à 5 %, 20 cc. = 1 gr.).

Le 12 mai, coagulation débutant en 12 minutes, totale en 16 minutes.

Le 29 mai, lendemain de la dernière piqure, coagulation commençant en 6 minutes 15 secondes, totale en 8 minutes.

Depuis cette époque, le malade se porte bien, mais n'a pas répondu à la dernière convocation; on n'a pu mesurer récemment son temps de coagulation sanguine.

OBSERVATION II

A. V..., 7 ans. Hémophile familiale.

Son grand-père maternel était hémophile : il présenta à maintes reprises des hémorragies qui compromirent son état de santé (hémorragies dentaires notamment qui le laissèrent pendant longtemps dans un état d'anémie prononcée); il mourut d'hémorragie intestinale à 42 ans. Son frère est mort à cinq ans, d'hémorragie profuse, 31 heures après l'ablation d'amygdales : c'était là d'ailleurs la première manifestation de son hémophilie.

A trois ans : volumineux hématome du cuir chevelu après une chute sur la tête.

A six ans : il présente pendant quatre jours et demi une hémorragie dentaire, après chute spontanée d'une incisive. Depuis lors, gingivorragies, ecchymoses fréquentes.

Enfant très vif, batailleur, qui, depuis plusieurs mois, saigne constamment du nez ou présente des hématomes plus ou moins gros à la suite de traumatismes minimes; a été traité jusqu'alors par du chlorure de calcium per os et des injections hypodermiques de sérum de cheval.

Nous le voyons pour la première fois le 8 février 1923.

C'est un enfant bien développé, dont les divers viscères sont normaux, mais qui présente des troubles sanguins manifestes : légère anémie (4.040.000 hématies); leucopénie (2.000 leucocytes); formule blanche à prédominance lymphocytaire notable (42 polys, 44 lymphos), 12 moyens et 2 grands mononucléaires; hémoglobine : 80 %; temps de saignement : 3 minutes; mais temps de coagulation augmenté, celle-ci débutant en 27 minutes 15 secondes et n'étant totale qu'en 31 minutes; le caillot est légèrement plasmatique.

Du 8 février au 25 avril 1923 : première série de piqûres, les quatre premières sont de 10 cc. de la solution à 5 %, soit 0 gr. 50 de sel; les seize autres de 20 cc., soit 1 gr. de chlorure de calcium, comme chez le malade précédent.

Le 5 mars, la coagulation débute en 17 minutes; elle est totale en 22 minutes 30 secondes.

Le 13 avril, elle débute en 9 minutes; elle est complète en 12 minutes.

Le 28 avril, elle débute en 6 minutes; elle est totale en 8 huit minutes 20.

Nous le revoyons en juin 1923; aucune hémorragie ne s'est produite depuis; il a fait plusieurs chutes sans présenter à leur suite ni hématome ni ecchymose. A cette date, la coagulation débute en 4 minutes 45; elle est complète en 6 minutes.

En novembre 1923, la coagulation débute en 5 minutes, elle est complète en 7 minutes 15 secondes.

En décembre 1923, l'enfant tombe en jouant à l'école: léger épanchement articulaire dans la cheville droite, se résorbant en huit jours et ne nécessitant pas l'immobilisation.

En mars 1924, la coagulation commence en 10 minutes 25 secondes; elle est totale en 13 minutes. Devant cette augmentation du temps de coagulation, nous proposons

une nouvelle série de piqûres : celle-ci ne comprendra que cinq injections de 20 cc. de la solution à 5 %, le malade, qui n'habite pas Paris, ne pouvant venir nous voir plus souvent.

30 secondes; elle est totale en 7 minutes 15 secondes.

En octobre 1924, l'état général reste très bon; l'enfant n'a présenté aucune hémorragie nouvelle.

OBSERVATION III

M. L..., 8 ans. Hémophile sporadique.

Premières manifestations de l'hémophilie à deux ans et demi : ecchymoses et hématomes après de minimes traumatismes. De trois à sept ans, il a présenté diverses hémarthroses récidivantes très douloureuses du genou et de la cheville droite, et des hémorragies dentaires survenant au moment de la chute des premières dents.

Nous le voyons pour la première fois en avril 1924.

Enfant bien constitué, vigoureux, ne présentant aucune lésion viscérale.

Examen du sang : hématies, 4.120.000; leucocytes, 4.800; formule blanche normale; hémoglobine, 85 %. Temps de saignement : 2 minutes 45 secondes; la coagulation commence en 19 minutes 45 secondes; elle est complète en 23 minutes 20 secondes.

Nous lui faisons à ce moment 12 injections intra-veineuses de chlorure de calcium (solution à 5 %); les deux premières sont de 10 cc. (0 gr. 75 de sel); les huit dernières de 20 cc. (1 gr. de chlorure de calcium).

Après la cinquième piqûre, la coagulation débute en 7 minutes 20 secondes; elle est totale en 10 minutes. Après la douzième injection, la coagulation commence

en 5 minutes; elle est complète en 7 minutes 30 secondes.

En juillet 1924, à la suite d'une chute dans un escalier, l'enfant a ressenti une assez vive douleur dans le genou, qui avait été le siège d'une hémarthrose, il y a un an, sans que l'article augmente de volume.

Ce jeune garçon est ramené en septembre 1924.

Son genou droit a été, récemment, le siège d'une nouvelle hémarthrose consécutive à une chute de bicyclette, le 19 septembre.

Sa coagulation s'effectue assez lentement; elle débute en 16 minutes, et devient totale en 18 minutes 50. Il reçut, récemment, une nouvelle série de dix injections intraveineuses chlorurées calciques qui ont été bien tolérées et qui ont fait baisser notablement son temps de coagulation; celle-ci s'effectue actuellement dans des délais normaux.

Le petit malade a été revu en octobre 1924; il a subi récemment un fort traumatisme, est tombé violemment sur le genou et cependant n'a pas présenté d'ecchymoses. Il va très bien; il porte cependant un petit bleu à l'avant-bras. Il est agité et combattif, et cependant n'a plus d'ecchymoses multiples comme auparavant.

RESULTATS

Le traitement par le chlorure de calcium intra-veineux, appliqué chez les trois malades que nous venons de présenter, a donné des résultats nettement favorables que l'on peut résumer ainsi :

1) A la suite d'injections intra-veineuses de Ca Cl_2 *le temps de coagulation des trois hémophiles s'est notablement abaissé* : dans l'observation I, de trente-quatre minutes; dans l'observation II, de vingt-trois minutes; dans l'observation III, de seize minutes.

2) *La diminution du temps de coagulation dans chaque cas a été progressive* : cette constatation est particulièrement nette dans l'observation II (3 minutes, 22 minutes 30, 12 minutes, 8 minutes 20).

3) *Cette diminution du temps de coagulation ne paraît, il est vrai, que temporaire* : au bout de plusieurs mois (sept et huit mois dans l'observation I, onze mois dans l'observation II, six mois dans l'observation III). Celui-ci s'allonge avant l'apparition de nouveaux symptômes hémorragiques, semble-t-il. Dans les trois observations, il est néanmoins resté inférieur à ce qu'il était avant tout traitement.

4) *La diminution du temps de coagulation a marché de pair avec la diminution, et même la disparition de tout symptôme hémorragique et s'accompagne d'une amélioration de l'état général.*

5) *On ne remarque pas de diminution de coagulabilité du sang après plusieurs jours de traitement.*

6) *On note une leucopénie (1.200 à 2.000 leucocytes) opposé à la leucocytose légère habituelle.*

CONCLUSIONS

I. — La calcithérapie intra-veineuse nous paraît présenter dans le traitement de l'hémophilie une action réelle.

II. — Elle abaisse le temps de coagulation d'une façon progressive et fait disparaître ou diminuer parallèlement à elle les symptômes hémorragiques.

III. — Elle a l'avantage d'être une méthode simple sans incident, ni accident, si on a soin d'employer une solution faible à 5 %.

IV. — Si elle ne paraît avoir qu'une action temporaire elle est néanmoins d'un précieux secours, puisqu'elle met à l'abri pour un temps des hémorragies qui menacent ces malades ; et son emploi avant toute opération, même légère, peut être d'une grande utilité.

VU : Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
CARNOT.

VU et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

VU :
Le Doyen,
ROGER.
